FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 THESE N° 420

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HERZBERG Richarda, Régine,

née POLONIECKA

née le 27 juillet 1936 à VARSOVIE (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude d'une association barbituriques - tranquillisant dans le traitement des insomnies

Président : Monsieur GILBERT DREYFUS, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 T H E S E N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HERZBERG Richarda, Régine,

née POLONIECKA

née le 27 juillet 1936 à VARSOVIE (Pologne)

Présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude d'une association barbituriques - tranquillisant dans le traitement des insomnies

Président : Monsieur GILBERT DREYFUS, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0014

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), B BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F.de) GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.) MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2è ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques . .	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)

Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
- -	DREYFUS (J.Cl.)

Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (R.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
- -	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
-	ROUCAYROL (J.Cl.)
-	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicault)	LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (BEAUJON	LORTAT-JACOB (J.L.)
(-	N...
(COCHIN	LEGER (L.)
(HOTEL-DIEU	PATEL (J.)
(SAINT ANTOINE	GOSSET (J.)
(SALPETRIERE	SICARD (A.)
(TENON	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) . . .	DECOURT (J.)

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Bicêtre . . .	DEPARIS (M.)
	(Broussais . .	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu . .	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYGUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)		LACOMME (M.)
- - (Saint Antoine)		MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
- - (Cochin) . .		BREGEAT (P.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint Vincent de Paul) . . .	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (T.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) . .	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.)
-	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	(AZERAD (E.) (BOUR (H.) (CABROL (Ch.) (GROSSIORD (A.)

Médecine	(LAMBLING (A.) (LAUNAY (Cl.) (PAYET (M.) (PERRAULT (M.) (SIGUIER (F.) (WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
-	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
- -	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
- -	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
- -	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV - PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Melle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melle DUMAITRE (P.) LAURENT (H.) LE NOIR (G.)

A la mémoire de mes parents.

A mon oncle, à ma tante

A mon mari, à mon fils

A tous les miens

A Monsieur GILBERT DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale

à la Faculté de Paris

En remerciement du très grand
honneur qu'il nous fait en acceptant
la présidence de cette thèse

A Monsieur le Docteur Pierre OURY

En remerciement de ses conseils avisés.

A Monsieur le Docteur R. LACOURBE

Médecin-Directeur de l'Hôpital

de l'Université de Paris

qu'il soit assuré de ma respectueuse
admiration pour la réalisation de
son oeuvre et de ma vive gratitude
pour son enseignement et sa bienveil-
lance à mon égard.

A Monsieur le Docteur TRIC

Médecin de l'Hôpital de

l'Université de Paris

en témoignage de ma reconnaissance
qui m'a, par son exemple, son
enseignement et sa chaleureuse
patience beaucoup aidé à apprendre
mon métier.

A mes Maîtres dans les

Hôpitaux de Paris

A tous ceux qui m'ont aidé à élaborer

et à mener à terme ce travail.

1. INTRODUCTION

Les indications d'une médication hypnogène semblent actuellement se multiplier, au point que certains auteurs ont considéré l'insomnie, mal du siècle, comme l'une des nombreuses manifestations de la pathologie du civilisé.

Les récents et rapides progrès de la chimie biologique, la mise à jour de moyens d'exploration toujours plus fins et précis, en particulier dans l'appréhension des troubles subjectifs, ont permis de mettre au point toute une série de produits, les uns à effet purement hypnotique, les autres à effet dit tranquillisant. D'autres, enfin, répondent à une formule complexe dans laquelle divers corps sont associés, dans des proportions judicieuses, afin d'induire le sommeil par un effet calmant et euphorisant, puis de l'entretenir pendant une durée convenable.

Mais à la multitude de produits dont nous disposons actuellement répondent également plusieurs types d'insomnies. Des études très poussées dans le domaine de la neuro-psychiatrie, étayées par ce très précieux et objectif moyen d'investigation qu'est l'électroencéphalographie, ont permis de distinguer des formes étiologiques et pathogéniques diverses d'insomnies ; l'on conçoit par conséquent qu'à chaque catégorie clinique puisse correspondre une formule thérapeutique particulière.

La connaissance et donc le choix judicieux des moyens thérapeutiques les mieux adaptés aux insomnies selon leur cause et leur nature, nous paraît être d'importance capitale pour le clinicien qui aura si souvent à enregistrer ce symptôme : insomnies vraies, insomnies fausses, insomnies essentielles ou secondaires à un obstacle tel que douleur ou toux, insomnies du début de la nuit, insomnies du milieu de la nuit ou, au contraire, du petit matin ; chaque forme a sa pathogénie propre et mérite donc une sanction appropriée. Parallèlement, devant l'énorme choix de médicaments hypnogènes et tranquillisants qui s'offre à nous, il convient d'être exigeant sur le diagnostic étiopathogénique du trouble du sommeil que nous aurons à traiter.

Notre attention a été attirée par une formule intéressante de préparation destinée à traiter les insomnies ainsi que divers états de tension et d'anxiété ; il s'agit de l'association d'un barbiturique d'action rapide, facilitant par conséquent l'endormissement ; d'un barbiturique d'action plus lente et prolongée ; enfin, d'un tranquillisant. La formule qui réunit ainsi le sécobarbital, l'amobarbital et le méprobamate présente encore l'avantage d'apporter simultanément des produits dont les effets se potentialisent. Nous verrons, en effet, que la posologie de chaque composante de la préparation est très inférieure aux doses actives isolément prises. On réduit ainsi la toxicité de chacun des éléments de l'association, on évite totalement l'accoutumance, voir la toxicomanie susceptible de survenir par exemple avec le sécobarbital. En agissant simultanément à différents niveaux de l'encéphale et du cortex, on induit un sommeil qui n'est pas grevé des effets secondaires qui, trop souvent, sont la rançon de l'effet thérapeutique d'un produit unique.

Des recherches électroencéphalographiques enfin ont montré qu'objectivement comme subjectivement, le sommeil obtenu se rapprochait grandement du sommeil spontané, naturel.

L'importance clinique de l'insomnie, qu'elle soit réelle ou "fausse" - mais de toutes façons, elle représente pour le malade une souffrance et un danger - le fait de disposer d'une formule qui nous parait répondre aux exigences du clinicien nous ont donc décidé, sur le conseil de nos Maîtres et compte tenu de leur précieux enseignement, à consacrer notre thèse au M I 578 (°) composé en proportions judicieuses de sécobarbital, d'amobarbital et de méprobamate, à son mode d'action, à ses applications cliniques, avant tout les insomnies correspondant aux effets de la préparation, mais aussi certains états d'anxiété, de tension, voire certaines affections psychiatriques.

Notre plan de travail sera le suivant :

- après avoir rapidement rappelé ce qu'est le sommeil spontané et normal, nous montrerons ce que sont les insomnies et leurs variétés étiologiques et pathogéniques; nous leur opposerons les "fausses insomnies" qu'il ne faut pas pour autant négliger, car elles sont aussi pénibles que les "vraies".

(°) Nous remercions les Laboratoires MILLOT qui nous ont fourni le produit et les éléments essentiels à son étude.

- nous étudierons alors la pharmacologie des trois produits qui composent la préparation que nous nous proposons d'étudier : sécobarbital, amobarbital, méprobamate, pour préciser ensuite les caractéristiques pharmacologiques de la préparation ;

- nous terminerons par une étude thérapeutique codifiant les principes du traitement, le mode d'administration et la posologie, ainsi que les indications et les résultats du traitement.

II. SOMMEIL NORMAL ET INSOMNIES

Le sommeil est une fonction physiologique vitale, puisque sa privation expérimentale entraine des troubles et la mort en deux ou trois jours : on supporte moins bien l'absence de sommeil que l'absence de nourriture.

La durée du sommeil varie avec l'âge : douze heures chez le nourrisson, sept à huit heures chez l'adulte, moins encore chez le vieillard, avec des différences individuelles très importantes. Le rythme varie également ; le nourrisson ayant un sommeil polyphasique, l'adulte un sommeil obéissant au rythme nycthéméral qui préside également aux métabolismes et aux fonctions végétatives. Il s'agit d'un conditionnement progressivement acquis et très solide, difficile à modifier. L'endormissement, le passage de l'état de veille à l'état de sommeil, est également le résultat d'un conditionnement.

A la période d'endormissement appartiennent les phénomènes hypnagogiques sensoriels et coenesthésiques, dont la limite au-delà de laquelle ils deviennent pathologiques est difficile à préciser.

L'étude électroencéphalographique du sommeil a permis de décrire quatre stades de sommeil dits sommeil lent où le sommeil devient de plus en plus profond aussi bien sur le plan électro-encéphalographique que physiologique, et un stade de sommeil proche du point de vue électro-encéphalographique, de l'état de veille, mais qui est un sommeil en fait profond, et où se manifesteraient les rêves et qui est dit phase paradoxale du sommeil avec mouvements rapides des yeux.

Le sommeil nocturne comprend une succession de cinq ou six cycles faits chacun de quatre stades de sommeil lent et du stade de sommeil avec mouvements rapides des yeux. En pratique, la succession des diverses phases est variable et dans une certaine mesure sous la dépendance des incitations extérieures. Mais il existe une proportion constante des différents stades entre eux : 80 % de sommeil avec mouvements rapides des yeux, dont la privation élective entraîne une récupération toute aussi élective.

Alors que naguère, on admettait l'existence d'un centre unique de régulation de la veille et du sommeil, centre que l'on localisait à la partie haute du tronc cérébral, on a établi aujourd'hui que le sommeil est sous la dépendance de phénomènes complexes corticaux et sous-corticaux, dans l'harmonisation desquels la substance réticulée joue un rôle primordial (BONDUELLE).

Etat de relâchement musculaire complet, avec suspension de l'activité motrice volontaire, perte de vigilance et impossibilité de communiquer avec le monde extérieur, cette définition du sommeil ne serait pas complète si l'on n'y ajoutait la notion de sensation de repos au réveil, notion qui est indépendante de la durée du sommeil, et doit donc davantage relever de sa qualité : ce qui nous fait aborder le problème des "fausses insomnies" que HELD, SCHWARTZ et FISCHGOLD ont fort bien étudiées. A propos d'une observation, ils ont montré qu'à un E.E.G. de sommeil normal pouvait correspondre une impression de ne pas avoir dormi, le malade ne conserve pas le souvenir du sommeil, ou ne veut pas s'en souvenir. Elle refuse de perdre le contrôle de ses pulsions au cours de la nuit. Nous approchons des insomnies psychiatriques, que nous étudierons plus loin.

Revenons aux insomnies vraies : elles sont chroniques mais relèvent de causes différentes :

certains sujets ne dorment pas du fait d'une douleur, d'une dyspnée, de toux ou de tout autre trouble, viscéral souvent, angoisse parfois ; au "réveil", disons le matin, leurs traits sont tirés et faute de compenser leur insomnie par un repos ou une somnolence diurnes, leur état général va rapidement s'altérer ;

d'autres sujets, restent allongés sur le lit, dans le noir, pendant toute la nuit, mais sans avoir à aucun moment eu la sensation du sommeil, d'une perte de conscience. Toutefois, ils sont capables pendant toute la journée de se comporter normalement et leur état général reste bon.

Dans la première catégorie, il y a bien privation de sommeil et ses conséquences physiques et psychiques ; les troubles organiques et mentaux exacerbés par la solitude, l'obscurité et le silence de la nuit, s'opposent au déroulement normal du sommeil.

La seconde catégorie, qui sans raisons physiques ni psychiques n'a pas la sensation de dormir sans ressentir les conséquences d'une privation de sommeil, présente cependant les symptômes objectifs d'un sommeil normal ; ronflements, tracés électro-encéphalographiques physiologiques de sommeil ; organisation cyclique normale, stades avec ondes lentes et spindles alternant avec celui accompagné de mouvements oculaires.

La comparaison des sujets témoins, satisfaits de leur nuit de sommeil, et des sujets disant n'avoir pas dormi fait paradoxalement ressortir une identité électro-encéphalographique et clinique entre les deux groupes :

même durée moyenne de chaque stade, même durée moyenne de l'attente du sommeil, même nombre de réveils brefs (moins d'une minute), ou longs (plus d'une minute) même amnésie de certains réveils, même nombre de mouvements globaux du corps, la seule différence apparaissant dans la durée moyenne totale des enregistrements des deux groupes : celle des insomniaques est plus longue, ils restent plus longtemps au lit que les témoins parce qu'ils ne sont pas satisfaits du repos obtenu et qu'ils prolongent leur recherche du sommeil le matin. En somme, l'insomniaque dispose de moins de stades de sommeil profond que le témoin, et souffre de plus nombreux réveils. Il faut donc compter avec une insomnie qui, en réalité, comporte globalement un sommeil quantitativement et qualitativement normal, mais dont le malade n'a pas eu conscience. Il faut donc le traiter afin qu'il trouve dans ses nuits un véritable repos subjectif.

Certaines insomnies semblent sans cause, qu'elles soient de vraies ou de fausses insomnies. C'est la forme banale qui relève le plus souvent de cette non conscience du sommeil.

D'autres ont une cause médicale, une douleur dentaire, une affection douloureuse bénigne, un ennui passager, une préoccupation d'ordre moral, mais nous abordons alors les formes d'étiologie psychiatrique, car un souci chez un sujet normal ne doit pas entraîner l'insomnie, à moins qu'il existe un terrain névrotique.

Bien des maladies organiques risquent de s'opposer au sommeil : dyspnée, cardiopathies, hypertension, troubles digestifs, maladies rhumathismales, douleurs cancéreuses, maladies infectieuses, troubles endocriniens (hyperthyroïdie), intoxications, en particulier éthyliques.

Les causes psychiatriques ou même simplement psychiques occupent une place importante, numériquement parlant, mais aussi pour le choix de leur traitement. Entre insomnie pure et insomnie traduisant une névrose à son début, la distinction est parfois difficile. Ces insomnies névrotiques comportent un véritable cercle vicieux institué entre les préoccupations et l'impossibilité de dormir qui entraîne une fatigue physique aggravant encore la situation. Un traitement purement symptomatique de l'insomnie serait dangereux, et c'est la névrose qu'il convient d'abord de traiter. La forme la plus sérieuse est celle qui est trouvée chez les anxieux, notion dont il faudra tenir compte lors de la décision thérapeutique. Difficulté d'endormissement s'expliquant d'abord par la peur du sommeil, pour les rêves possibles, pour la perte de la vigilance, la peur de la mort parfois. Dans les névroses mieux constituées, phobiques, obsessionnelles, les causes de l'insomnie paraissent plus simples, qu'il s'agisse de mentisme chez l'obsédé, des rites du coucher, d'hypocondrie mineure. On trouve chez ces malades aussi bien une insomnie vraie qu'une "fausse insomnie".

Dans les psychoses, en milieu psychiatrique, l'insomnie est une manifestation banale, qu'il s'agisse de psychoses maniaco-dépressives ou de psychoses chroniques, schizophrénies et oligophrénies en particulier.

Sur le plan clinique, il est possible de distinguer différents types d'insomnie, en particulier si l'on tient compte de leurs caractères chronologiques dans l'apparition au cours de la nuit. BONDUELLE distingue :

l'insomnie du début de la nuit, c'est-à-dire une difficulté de l'endormissement, avec parfois phénomènes hypnagogiques d'une intensité et d'une durée excessives, avec aussi dans certains cas le phénomène de mentisme, le ressassement de préoccupations, d'idées, de pensées généralement en rapport avec des souvenirs immédiats ;

l'insomnie du petit jour : c'est-à-dire le réveil précoce ;

l'insomnie globale, qui provoque un sommeil intermittent entrecoupé de réveils ; un sommeil léger, agité, peuplé de rêves ou de cauchemars.

L'insomniaque peut assez facilement apprécier les anomalies de la durée de l'endormissement, l'heure précoce de son réveil ; mais le clinicien ne peut juger l'insomnie que sur les dires de son malade, et s'il lui fait confiance chronologiquement parlant, il ne peut guère apprécier la qualité du sommeil. Il ne faut pas oublier que le malade n'est conscient que des courtes périodes d'éveil au cours de la nuit, alors qu'il est inconscient des périodes de sommeil profond. Une part devra aussi être faite à l'obsession du sommeil, très fréquente chez les malades insomniaques. Réelle ou alléguée, l'insomnie peut par son caractère obsessionnel donner à un trouble primitivement léger une allure vraiment pathologique.

Le médecin saura donc exclure les insomnies épiphénomènes d'une affection primitive, douloureuse, gênante, et les insomnies occasionnelles, après une fatigue anormale, prolongée, un excès alimentaire, un chagrin, des soucis et préoccupations, souvent plus intellectuelles qu'affectives, les changements d'habitude, le bruit, la lumière pouvant également perturber le sommeil. Reste l'insomnie habituelle, ou vraie insomnie se développant de préférence sur un terrain dystonique, conditionnée par les multiples facteurs provenant d'une mauvaise hygiène de vie, de conflits psychologiques pas toujours évidents pour le malade ; à un degré plus élevé, nous retrouvons les causes psychiatriques, dépression mélancolique, états névrotiques, dans lesquels on trouvera le trépied symptomatique : anxiété, asthénie, insomnie, accompagnées des manifestations dystoniques classiques de céphalées, strictions laryngées, strictions précordiales. Plus difficile à classer, l'insomnie chronique monosymptomatique va également représenter un problème thérapeutique.

En somme, lorsque le clinicien se trouve devant un sujet se plaignant d'insomnie, alors qu'aucune cause pathologique apparente et reconnue ne peut être décelée, trois éventualités sont possibles, qui orienteront le diagnostic vers la nature de l'insomnie et par voie de conséquence sur les meilleures mesures thérapeutiques à lui appliquer : l'insomnie du début de la nuit, difficulté d'endormissement, la forme la plus fréquente dans les cas banals, mais qui à un stade plus avancé, relèvera d'une névrose, d'un ressassement des idées, d'un mentisme, d'idée obsessionnelles, d'anxiété : dans de tels cas, on tentera, par un barbiturique d'action rapide, de faciliter l'endormissement et par un tranquillisant de combattre l'anxiété.

L'insomnie du milieu de la nuit, réveils fréquents, difficulté de retrouver le sommeil ; à côté des causes accidentelles banales ; il s'agira plus souvent d'une maladie organique, cardiaque, digestive, voir d'un trouble psychique ; dans ce cas, les barbituriques à longue durée d'action et les tranquillisants deviennent nécessaires en association avec les thérapeutiques étiologiques possibles, le barbiturique d'action rapide permettant d'éviter au malade l'anxiété du coucher et de l'endormissement, dont il sait que tôt ou tard dans la nuit, il sera suivi de réveils prolongés ;

l'insomnie de la fin de la nuit enfin, ou réveil précoce avec sensation de fatigue ; cette forme se rencontre surtout dans des maladies organiques, telles que l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle, chez les vieux malades d'hôpitaux psychiatriques, malades chroniques ayant un traitement neuroleptique au long cours. Ici encore, les barbituriques d'action rapide, ceux d'effet prolongé, seront utilement associés à un tranquillisant.

C'est dire que la formule que nous nous proposons d'étudier ici groupant ses trois composantes ayant chacune un mode d'action différent, mais dont la réunion aboutit à un heureux effet de potentialisation, va trouver des indications dans tous les types d'insomnie, sinon dans toutes les formes étiologiques qui, elles, relèvent de moyens spécifiques.

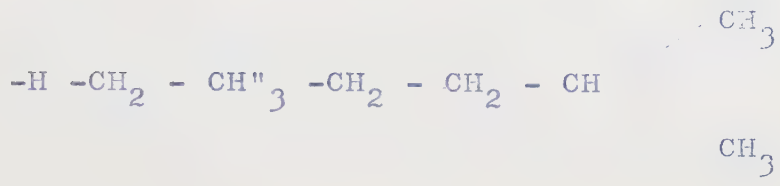
Nous allons donc aborder l'étude pharmacologique d'un barbiturique d'effet rapide, d'un barbiturique à action prolongée et d'un tranquillisant, chacun ayant déjà été utilisé dans le traitement de l'insomnie. Nous verrons ensuite ce que l'on peut attendre de la triple association sur le plan pharmacologique d'abord, clinique ensuite.

III. Etude pharmacologique

A. Etude pharmacologique des composantes du M I 578

1. Amobarbital.

C'est un barbiturique qui correspond à la formule :



C'est un barbiturique de longue durée d'action, en moyenne six à huit heures après une dose hypnotique de 100 à 300 mg. L'absorption est rapide, avec fixation aux protéines plasmatiques, le sang contenant d'abord la plus grande partie du médicament. Puis la concentration sanguine baisse rapidement du fait de la prise en charge de l'oxybarbiturique par les différents tissus : cerveau, rein, foie, tissu graisseux. Puis, s'établit un équilibre entre la concentration sanguine et la concentration tissulaire. A partir de ce moment, la chute du taux sanguin est plus lente, la concentration, en particulier, du cerveau en hypnotique diminue jusqu'au moment où l'action cessant, le sujet s'éveille. L'abaissement lent de la concentration sanguine dépend, dans le cas de l'amobarbital qui est un

oxybarbiturique à chaîne latérale longue, provient d'une détoxication par le foie, siège principal des transformations subies par les barbituriques en général, l'amobarbital en particulier.

La détoxication se fait par trois mécanismes principaux :

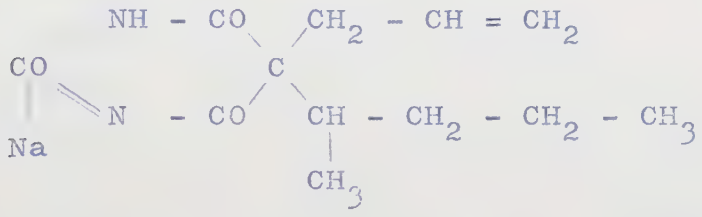
- l'oxydation de la chaîne latérale la plus longue fixée à l'atome de carbone en position 5, qui aboutit à la formation d'un alcool, d'un acide ou d'une cétone ;
- la dé-alkylation des atomes d'azote en position 1 et en position 3 ;
- la désulfuration des thiobarbituriques.

Les barbituriques ayant plus de trois atomes de carbone dans leur chaîne latérale : amobarbital ; sécobarbital, ne doivent donc pas être employés chez les malades porteurs de lésions hépatiques graves.

En ce qui concerne les propriétés pharmacologiques de l'amobarbital, elles sont celles de tous les barbituriques à action prolongée :
dépression du système nerveux central, sédation à dose faible, sommeil à dose plus élevée, anesthésie générale et paralysie du centre respiratoire à dose plus forte encore, sans présenter d'effet analgésique. L'amobarbital agit à tous les niveaux segmentaires et fonctionnels du système nerveux central, mais plus particulièrement sur le cortex cérébral et la substance réticulée du tronc cérébral. Aux doses hypnotiques, l'action sur l'électroencéphalogramme s'exprime par la présence d'ondes lentes de 5 c/seconde, de voltage élevé entrecoupées de fuseaux à 14 c/sec., blocage de la réaction d'éveil, dépression des réflexes

polysynaptiques d'abord, des réflexes monosynaptiques ensuit ensuite, à plus forte dose hypnotique. L'aminobarbital, comme les autres barbituriques, est un dépresseur de la respiration par action directe sur le centre respiratoire bulbaire, par diminution, voire abolition de la sensibilité du centre respiratoire à la stimulation du gaz carbonique. L'action sur le système cardio-vasculaire n'est pas marquée aux doses hypnotiques.

2. Sécobarbital. C'est le sel sodique de la 5-allyl-5-(1-méthyl-butyl)-malonylurée, de formule brute $C_{12}H_{18}O_3N_2$ et de formule développée :



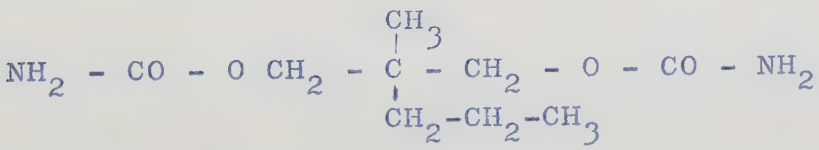
P.M. 260,3

Comme les autres barbituriques et l'amobarbital, le sécobarbital est un dépresseur du système nerveux central agissant électivement sur le centre subthalamique du sommeil et sur les zones psychomotrices du cortex cérébral. Selon les doses utilisées, on observera des effets allant de la sédation légère à l'hypnose profonde.

Le sécobarbital se caractérise par une action rapide et une destruction et une élimination également rapides. Donc effet bref, mais rapidement institué. Les doses hypnotiques sont faibles, de l'ordre de 0,10 g et éloignées des doses toxiques, sans entraîner de modifications métaboliques ni physiologiques : tout au plus un léger ralentissement du rythme respiratoire et du rythme cardiaque, une baisse minime de la pression artérielle, tous phénomènes observés, rappelons-le, dans le sommeil normal.

La brièveté des effets hypnotiques du sécobarbital provient de la rapidité de sa disparition depuis les centres nerveux, avec destruction rapide et complète au niveau du foie, et élimination par le rein sous une forme dégradée non toxique. Du fait de cette destruction et cette élimination rapides, il n'y a pas d'effets cumulatifs, donc au réveil ni somnolence ni obnubilation telles qu'elles s'observent après les barbituriques d'action prolongée excrétés lentement par le rein. Le sécobarbital pour son effet en 15-20 minutes est indiqué dans les insomnies du début de la nuit, les retards d'endormissement ; avec la dose usuelle de 0,10 g en comprimé per os, le sommeil induit est profond et calme. Dans les insomnies épisodiques et légères, la voie rectale, à la dose de 0,10 g sera plus indiquée ; les insomnies rebelles des anxieux,des douloureux, des opérés, demandent le suppositoire à 0,20 g qui amène l'endormissement dans les délais voulus. Au sommeil médicamenteux, succède le sommeil physiologique naturel se terminant par un réveil spontané et agréable.

3. Le méprobamate. C'est un tranquillisant qui est venu prendre place auprès de la réserpine et des phénothiazines. Dérivé de la méphésine, 3-o-toxoly-1.2-propanediol, d'action brève, le 2-méthyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate exerce des effets beaucoup plus prolongés, qu'il s'agisse de relaxation musculaire, d'action anticonvulsivante, ou de propriétés calmantes. Sa formule développée est très simple, mais son action pharmacologique est bien définie



Le produit bloque les neurones intermédiaires, exerce un effet sédatif sur le thalamus. Les enregistrements électroencéphalographiques diffèrent de ceux des barbituriques la courbe recueillie au niveau du cortex cérébral et d'autres zones sous-corticales n'est absolument pas modifiée. Par contre à faible dose, le probamate montre que les enregistrements EEG pris au niveau du thalamus présentent une synchronisation marquée de l'activité, diminution de la fréquence et augmentation du voltage, et non pas le fuseau qui apparait après administration des barbituriques.

Le méprobamate n'a pas en neuropsychiatrie la place de la réserpine ou du Largactil. Ses indications sont ailleurs : car il possède une action sélective sur l'anxiété, comme médicament secondaire ou d'appoint, dans de nombreuses manifestations psychotiques ; sans être doué de propriétés hypnotiques considérables, il facilite et calme remarquablement le sommeil nocturne, sans présenter les inconvénients des barbituriques ; en cas de besoin il s'y associe utilement (COLLOMB et MILETTO). Mais il trouve également sa place dans les états d'accoutumance aux barbituriques.

Le méprobamate n'est absolument pas toxique. On l'administre de préférence par lavoie buccale, à des doses quotidiennes de 1,20-2,40 g, mais, dans certains cas, une dose de 4-6 g par jour, rendue nécessaire par l'état du malade, a été bien tolérée. On le trouve souvent associé à d'autres thérapeutiques chimiques : Largactil, entre autres ; aux électrochocs ; aux cures de sommeil, dans lesquelles il potentialise les barbituriques (RACAMIER), aux opiacés, ce qui permet de réduire les doses de morphine dans les algies rebelles. Enfin, le méprobamate facilite la psychothérapie.

A. HORMIA a utilisé en association le méprobamate et la chlorpromazine, ce qui empêche l'apparition des effets secondaires de cette dernière. Le méprobamate est progressivement diminué dès la deuxième semaine de traitement, la chlorpromazine gardant la dose initiale et finissant par être administrée seule. Chez des malades atteints de psychopathies diverses, cette association a été très efficace, de petites prises ultérieures de méprobamate, données régulièrement, prévenant ensuite les éventuelles rechutes.

B. Action pharmacologique du composé

Le M I 578 correspond dans sa présentation destinée à l'adulte à la formule suivante :

- amobarbital	60 mg
sécobarbital sodique ..	70 mg
procalmadiol	250 mg
alumine hydratée	100 mg
amidon de froment	140 mg
gomme adragante	1 mg
talc	10 mg
stéarate de Mg	19 mg

pour un comprimé de 650 mg

Ainsi le barbiturique à action prolongée, l'amobarbital est représenté par 60 parties, pour 70 parties pour le barbiturique d'action rapide, le Secobarbital sodique et pour 250 parties de procalmadiol. Nous avons vu plus haut les propriétés pharmacologiques, bien connues, de ces trois composantes. Mais le fait nouveau était dans leur association, responsable d'une très nette potentialisation des propriétés respectives des trois produits.

Tout d'abord des essais toxicologiques partiels ont été faits, qui ont montré que :
pour l'amobarbital, des doses de 100 à 700 mg/kg chez la Souris permettent de fixer la DL50 à 600 soit 390 mg/kg
la DL50 de secobarbital à 147,5 mg/kg
la dose DL 50 de procalmadiol à 1,45 g/kg 24 heures

L'association de 60 mg d'amobarbital, 70 mg de secobarbital et 250 procalmadiol a donné une DL50 de 466 mg/kg, chiffre beaucoup plus élevé que celui de la DL50 de l'amobarbital et surtout du secobarbital et du procalmadiol.

Cette diminution de la toxicité de l'association apparait encore plus nettement lorsqu'on utilise le comprimé terminé puisqu'alors la DL50 est à 810 mg/kg dans une expérience, à 790 mg/kg dans une autre (R. BOISSIER).

Des expériences de toxicité subaiguë ont également montré chez l'animal (souris) une parfaite tolérance de l'administration prolongée du produit à des doses correspondant à celle de la posologie en thérapeutique humaine.

Nous nous trouvons donc devant un produit dont l'administration chez l'homme ne posera pas de problème d'effets secondaires ni de complications toxiques.

Mais pour qu'une préparation médicamenteuse affirme sa valeur, il ne suffit pas qu'elle soit dépourvue de dangers ; encore faut-il pouvoir lui attribuer une activité thérapeutique originale. Nous avons dit que chacun des éléments la composant : amobarbital et secobarbital, barbituriques hypnogènes, procalmadiol, tranquillisant, était doté d'effets intéressants. Mais nous avions également fait prévoir une potentialisation de ces effets, en ce sens qu'à action égale il était possible de diminuer les doses, ou, inversement, qu'à dose égale l'action devait être plus intense.

Avant d'en faire l'expérience clinique, il fallait vérifier sur l'animal la réalité de cette potentialisation. C'est ce qui a été fait par BOISSIER : dans une première série d'essais, l'association procalmadiol-amobarbital a été expérimentée :

procalmadiol	amobarbital	nombre de sommeils	durée moyenne
mg/kg	mg/kg		minutes
0	25	0	
100	25	2	15
150	25	5	22
175	25	10	33
200	25	10	45

Chaque lot était de 10 animaux.

Dans une seconde série d'essais, c'est la potentialisation toujours chez la souris, de l'association procalmadiol-sécobarbital qui a été étudiée : (chaque lot de 10 animaux)

procalmadiol mg/kg	amobarbital mg/kg	nombre de sommeils	durée moyenne en minutes
0	20	0	
50	20	3	15
100	20	6	29
150	20	10	33
200	20	10	49

A ces associations de deux des trois composantes de la préparation étudiée, on a substitué cette fois la formule complète, c'est-à-dire une administration simultanée de procalmadiol; sécobarbital et amobarbital, encore que les proportions respectives ne correspondent pas à celles du médicament utilisé en clinique humaine.

Avec des doses constantes d'amobarbital, on a varié le procalmadiol, et dans une première série, utilisé 6 mg/kg de sécobarbital, et 7 mg,5 mg/kg dans une seconde série :

rocalmadiol mg/kg	sécobarbital mg/kg	amobarbital mg/kg	nombre de sommeils	durée moyenne minutes
0	6	12	0	
100	6	12	2	24
125	6	12	6	26
150	6	12	10	33
175	6	12	10	32
200	6	12	10	41

Chaque lot était de 10 animaux.

almadiol g/kg	sécobarbital mg/kg	amobarbital mg/kg	nombre de sommeils	durée moyenne en minutes
0	7,5	12	0	
00	7,5	12	1	6
25	7,5	12	6	21
50	7,5	12	8	27
75	7,5	12	10	39
00	7,5	12	10	48

Une dernière expérience a été faite avec les deux barbituriques, l'amobarbital, d'action prolongée, le sécobarbital d'action rapide et de courte durée (chaque lot de 10 rats)

rbituriques mg/kg	durée du sommeil en minutes	procalmadiol mg/kg	nombre de sommeils	durée moyenne minutes
barbital				
45	29	50	0	
45	30	100	5	20
45	29	150	10	33
obarbital				
25	31	50	0	
25	33	100	5	30
25	32	150	10	37
. secob.				
15	31	50	0	
15	28	75	5	25
15	30	100	10	35

Il s'agissait cette fois d'expériences de ré-endormissement.

Les résultats ainsi obtenus permettent quelques conclusions tant toxicologiques que pharmacologiques :

sur le plan toxicologique, les chiffres concordent avec ceux publiés dans la littérature pour chacune des composantes, expérimentées dans des essais de toxicité aiguë. C'est sur la toxicité de l'association que nous insisterons : en effet la DL 50 des trois produits simultanément montre qu'il n'existe pas de synergie ; la DL 50 de l'association corres-

pond à celle de l'administration de quantités comprises entre le tiers et la moitié de la DL 50 des constituants. Il apparait donc que la toxicité de l'association est inférieure à la somme des toxicités des éléments qui la composent.

La tolérance du médicament terminé est parfaite, et cela même si les doses sont beaucoup plus élevées que celles correspondant à la posologie humaine, et si elles ont été administrées de façon prolongée. La conservation de la préparation n'en a pas modifié la toxicité.

Les DL 50 de deux lots de produits préparés et d'une association des trois composants, ont donné des valeurs très voisines : 473 mg/kg 462 mg/kg 466 mg/kg.

sur le plan pharmacologique, les résultats expérimentaux sont d'interprétation très facile. Les expériences ont en effet montré que :

- l'amobarbital et le sécobarbital possèdent un pouvoir hypnotique constant, entraînant des temps de sommeils parfaitement reproductibles,
- l'action hypnotique des deux barbituriques, amobarbital et secobarbital, est potentialisée de façon remarquable par le procalmadiol. Cette potentialisation est constante et parfaitement reproductible dans tous les tests utilisés ;
- la résorption par voie buccale de l'association ou du produit terminé est excellente.

Ces expériences pratiquées avec les comprimés ont été reproduites avec les suppositoires formule adulte et les suppositoires formule enfant.

Les suppositoires "Adultes" de MI 578 ont la composition suivante :

amobarbital ..... 0,12 g
secobarbital ..... 0,06 g
procalmadiol ..... 0,40 g
Excipient QS pour UN suppositoire

La toxicité aiguë a été étudiée sur la souris blanche par détermination des DL 50 pour deux types d'association, par voie buccale :

	amobarbital	120
	secobarbital	60
	procalmadiol	400
et :	amobarbital	40
	secobarbital	25
	procalmadiol	200

Si la toxicité chronique à long terme des trois composants est bien connue, par contre il était indispensable d'étudier les suppositoires terminés : vingt lapins ont reçu chaque jour, six jours sur sept pendant un mois, un suppositoire avec sacrifice de l'animal le dernier jour, autopsie et prélèvement du rectum entre deux ligatures. A été également étudiée l'action potentialisatrice du procalmadiol sur les deux barbituriques, amobarbital et sécobarbital, chez la souris, en administrant le procalmadiol trente minutes avant les barbituriques, chez le rat en induisant un sommeil secondaire par le procalmadiol après avoir provoqué un sommeil primaire avec les barbituriques. Les résultats obtenus dans ces séries d'expériences ont été les suivants :

DL50 de l'amobarbital 390 mg/kg

DL50 du sécobarbital 147,5 mg/kg

DL50 du procalmadiol (1,45 g/kg 24 heures
(1,275 g/kg 48 heures

Avec l'association : (amobarbital 120
(sécobarbital 60
(procalmadiol 400

la DL 50 a été de 750 mg/kg

Avec l'association : (amobarbital 40
(sécobarbital 25
(procalmadiol 200

la DL 50 a été de 740 mg/kg

Une étude de la toxicité chronique à moyen terme, et de la tolérance locale, a montré :

une excellente tolérance, sans rejet ni diarrhée, sans altération d'organes, en particulier au niveau du rectum.
Un seul suppositoire entraîne en vingt minutes l'apparition d'un état de somnolence qui persiste vingt minutes ; au bout de soixante minutes les animaux sont normaux ;
deux suppositoires administrés à une heure d'intervalle ont eu les mêmes effets que chaque suppositoire ;
l'administration simultanée de deux suppositoires provoque chez tous les animaux l'apparition d'un sommeil léger.
Les expériences de potentialisation chez la souris ont été renouvelées, en substituant la voie rectale à la voie buccale avec des résultats identiques. Les conclusions finales sont donc les mêmes avec en outre les données suivantes :
les suppositoires sont parfaitement tolérés par la muqueuse rectale ;
la résorption par voie rectale est remarquable, elle est rapide et constante, totale. L'association représente une synergie pharmacologique remarquable, sans augmentation concomitante de la toxicité.

Enfin une troisième expertise toxicologique et pharmacologique du MI 578 a été faite par (Monsieur le Professeur Agrégé) BOISSIER sur les suppositoires Enfants, dont la formule est :

- amobarbital ..... 0,04 g
- sécobarbital 0,025g
- procalmadiol ..... 0,20 g

  Excipient Q.S. pour un suppositoire.

L'étude toxicologique et pharmacologique de chacun des composants, puis des suppositoires "Enfants", a abouti à des résultats superposables à ceux obtenus avec les comprimés

puis avec les suppositoires "Adultes". Mais en utilisant les suppositoires "Enfants", qui assurent une posologie plus faible que la forme "Adultes", les résultats ont été quelque peu différents. L'administration d'un seul suppositoire entraîne en vingt minutes un état de somnolence qui persiste dix minutes environ ; les animaux sont normaux au bout de quarante minutes environ.

L'administration de deux suppositoires à une heure d'intervalle entraîne les mêmes phénomènes qu'un seul suppositoire.

L'administration simultanée de deux suppositoires entraîne un sommeil léger chez deux lapins sur cinq. Les trois autres animaux n'ont présenté qu'une somnolence. L'administration de deux nouveaux suppositoires chez ces trois derniers animaux entraîne en dix minutes un sommeil profond, qui dure environ une heure.

L'administration simultanée de trois suppositoires entraîne chez tous les animaux un sommeil qui dure environ une heure et demie.

Transposés sur la souris, ces essais ont abouti à des conclusions analogues, d'où ressortent en particulier trois points :

la parfaite tolérance de la muqueuse rectale,

la synergie pharmacologique,

l'absence de synergie toxicologique.

IV. ETUDE THERAPEUTIQUE

Nous nous placerons, pour cette étude, sous trois angles différents :

- d'abord, un aspect général concernant les principes qui doivent présider au traitement d'une insomnie ;
- ensuite, le mode d'administration et la posologie de l'association étudiée, un barbiturique d'action rapide, un barbiturique d'effet plus retardé, un tranquillisant : ce qui réalise le médicament dit MI 578 ;
- enfin, les indications et les résultats de cette thérapeutique.

A. Principes.

Nous avons dit plus haut qu'il existait différents types d'insomnies, tant étiologiques que chronologiques. Insomnies prédormitionnelles, insomnies dormitionnelles ou insomnies globales (J. LHERMITTE) dans tous les cas, étant exclues, les influences nocives énumérées précédemment, il s'agit de créer un état particulier favorisant l'endormissement, et donc recourant à un produit d'effet rapide, d'entretenir ce sommeil, par un barbiturique plus ou moins "retard", enfin en levant la composante anxieuse créée et entretenue d'une nuit à l'autre, avec la classique angoisse éprouvée par l'insomniaque à l'approche du coucher et même souvent tout au long de la journée : "Pourvu que je dorme cette nuit" .....

Il est habituel d'accuser le rythme de la vie moderne en particulier en milieu urbain, et de le rendre responsable de nos maux. S'il existe certainement une "pathologie de la vie moderne", une "pathologie de la vie en milieu urbain", il faut reconnaître qu'un sujet parfaitement équilibré doit pouvoir résister à ces agressions. Autrement dit, lorsqu'apparaissent des états pathologiques, un terrain prédisposant doit être recherché : il sera à coup sûr trouvé.

Ce qui ne veut pas dire qu'il ne faut pas aider, soulager, traiter ceux qui se montrent incapables d'une adaptation à un mode de vie auquel ils ne peuvent généralement pas se soustraire. Les conflits affectifs, familiaux, conjugaux et extra-conjugaux ont existé de tout temps ; de même les soucis professionnels. Il s'y ajoute certainement, du fait de la concentration urbaine, des longs trajets, des fréquents déplacements, du bruit surtout, du rythme et des horaires de travail, une situation qui favorise le surmenage ; à cette existence traumatisante, certains font face, mais d'autres les émotifs, les anxieux, les petits asthéniques, supportent mal ces conditions néfastes, et la première de leur manifestation de fléchissement est l'insomnie.

Logiquement, le premier acte thérapeutique serait d'éviter ces erreurs, de supprimer ces facteurs nocifs. Le malade suivra mal les conseils pourtant d'exécution facile, tels qu'éviter les excès alimentaires, pratiquer la douche ou le bain tiède le soir, la promenade vespérale ; à fortiori, il sera impossible de changer de milieu, de vivre dans une habitation calme, de réduire une activité professionnelle conduisant au surmenage. Tout au plus pourra-t-on demander, exiger même, des vacances appropriées, permettant un reconditionnement du sommeil.

Il faut donc éviter les agglomérations surpeuplées, rechercher les climats de plaine, de demi-altitude, mais aussi de mer, recommandé chez le petit asthénique.

Les fautes d'hygiène apparaissent à l'interrogatoire, mais elles existent chez tous ; par contre, elles peuvent demeurer au second plan, laissant la place à une personnalité névrotique, cause de tant d'insomnies apparemment isolées mais auxquelles s'associent les manifestations habituelles à ces états et qui frappent les multiples variétés d'hyperémotifs, d'instables, de neurotoniques, de petits caractériels ; ici l'insomnie, ou son obsession, est aggravée, ou allégée selon les fluctuations de la vie psychique (BONDUELLE).

Dans de tels cas, qui sont numériquement les plus importants, le traitement ne saurait se limiter à réduire le symptôme qu'est l'insomnie, en prescrivant des hypnogènes. Il est indispensable de traiter en outre l'état d'angoisse, d'asthénie, de neurotonie. Et c'est dans la gamme de médications fort diverses que l'on aura à choisir selon les faits observés : médications dites sédatives, barbituriques, tranquillisants, neuroleptiques. Mais la nature de chacun de ces médicaments, la posologie à adopter tout en retenant que leur association risque de modifier réciproquement et les effets, et les doses, représentent des problèmes parfois délicats à résoudre. Même dans les cas où la psychothérapie est indiquée, le traitement symptomatique de l'insomnie s'impose, par un hypnogène judicieusement choisi pour rétablir le sommeil sans entraîner d'effets secondaires, d'accoutumance, en somme en récréant les conditions physiologiques, naturelles, normales de l'endormissement, du repos nocturne, et du réveil.

Passant en revue les divers moyens de réaliser une thérapeutique symptomatique de l'insomnie, un cercle de spécialistes notoires, BONDUELLE, LHERMITTE, HAMBURGER, PEQUIGNOT et BUGE, s'exprimait comme suit :

la chimiothérapie moderne a relégué au second plan les sédatifs végétaux, tisanes, passiflore, valériane, qui figurent encore dans certaines spécialités ;

les opiacés, hypnogènes puissants, sont grevés de risques d'accoutumance ;

le chloral est long à agir et comporte des effets secondaires ;

les barbituriques sont les éléments majeurs de l'insomnie. Mais le gardénal n'est pas un hypnogène parfait, en particulier, la somnolence au réveil n'est pas rare ; d'où la forme retard. Le somnifère, le butobarbital sont d'action rapide, sans effets secondaires notables, ni gros risques d'accoutumance. Le sommeil créé se rapproche du sommeil physiologique. Mais les barbituriques récents, à effet rapide (sécobarbital) ne valent que dans les insomnies du début de la nuit.

Les neuroleptiques et tranquillisants ont bien une action hypnogène à condition que les doses soient suffisantes, mais le sommeil n'est pas toujours calme, il est souvent trop prolongé, avec des effets secondaires désagréables, et une grande variabilité de tolérance individuelle. Ce sont donc des hypnogènes peu fidèles, que certains malades cependant préfèrent aux barbituriques. Ils sont efficaces dans le traitement de base des états anxieux si souvent présents chez les insomniaques.

Enfin divers hypnogènes récents ne sont pas barbituriques : ils sont bien tolérés, sans accoutumance ni effets secondaires.

Comment choisir le médicament hypnogène approprié à l'insomnie, constatée chez un malade donné ? Tout dépend de la variété et de l'horaire de l'insomnie. Les médicaments à action rapide sont indiqués dans les insomnies du début de la nuit, ceux à action plus lente, dans les insomnies de la fin de la nuit, les réveils précoces, ou les insomnies globales. On peut d'ailleurs les associer, la médication d'action prolongée assurant le relais. Quant à la prescription, elle dépendra de la tolérance individuelle. Mais toujours, elle sera prudente car bien des préparations ne sont pas exemptes de toxicité, au moins pour certains sujets fragilisés. Si pour bien dormir, il faut avoir "l'estomac léger, les pieds au chaud, la conscience tranquille" (TOURNAY) ce dernier élément doit pouvoir être obtenu sous forme d'esprit en repos par la médication symptomatique de l'insomnie.

B. Mode d'administration et posologie.

Des caractéristiques exigées d'une médication de l'insomnie, il apparait que l'association que nous avons étudiée sur le plan chimique, toxicologique et pharmacologique, et maintenant sur le plan clinique, remplit assez bien les buts recherchés. Les propriétés des trois composantes du MI 578, les résultats expérimentaux, montrant une potentialisation des effets - donc une réduction des doses - sans synergie de la toxicité, justifient l'emploi de cette préparation dans les insomnies.

Trois présentations sont à notre disposition :

les comprimés, sécables en quatre, réservés aux adultes, et dont la formule est, rappelons-le :

amobarbital	60 mg
sécobarbital sodique	70 mg
procalmadiol	250 mg

La posologie sera dégressive. Le malade prendra un comprimé trente minutes avant l'heure souhaitée d'endormissement. Au bout de quelques jours, il réduira la dose.

les suppositoires adultes dont la composition est :

amobarbital	120 mg
sécobarbital sodique	60 mg
procalmadiol	400 mg

La dose habituelle est d'un suppositoire au coucher.

les suppositoires enfants dont la composition est :

amobarbital	40 mg
sécobarbital sodique	25 mg
procalmadiol	200 mg

La dose est un suppositoire le soir au coucher, à partir de dix-huit mois. Dans les troubles du comportement, la dose sera de deux suppositoires par jour entre quatre et dix ans, de trois suppositoires au-delà de cet âge.

C. Indications et résultats.

Schématiquement, les indications du MI 578 sont les suivantes :

insomnies essentielles liées au surmenage, aux traumatismes psychiques émotionnels ;

insommnies symptomatiques accompagnant les grands syndrômes douloureux, les affections dyspnéisantes, les maladies infectieuses fébriles, les lésions organiques du système nerveux, les dysendocrinies, les intoxications, les suites opératoires, les états de dénutrition des vieillards, des grabataires ;

indications pédiatriques : troubles du sommeil, insomnies, cauchemars, terreurs nocturnes ; troubles du comportement, agitation psychomotrice, troubles psychiques des épileptiques ; chorée de Sydenham, algies et prurit.

Les contre-indications absolues se résument aux comas ; les contre-indications relatives, aux insuffisances respiratoires, cardiaques, (hypotension), rénales ou hépatiques, à la grossesse.

Diverses études cliniques ont été entreprises dans des milieux différents, psychiatriques, chirurgicaux, pédiatriques, oto-rhinolaryngologiques ; nous en résumerons les résultats et les conclusions.

Une première étude clinique a été publiée en 1962 par PLUVINAGE qui a utilisé les comprimés de MI 578 dans une série de 53 malades, 29 hommes et 24 femmes entre 21 et 70 ans et au-delà.

Il s'agissait de traiter les insomnies les plus diverses : difficulté de l'endormissement, du fait d'une agitation intellectuelle ou psychomotrice, fréquemment teintée d'anxiété ; légèreté du sommeil, laissant subsister une activité intellectuelle ou un onirisme plus ou moins intense ;
durée anormalement courte du sommeil, avec réveil précoce soit vers 2 ou 3 heures du matin, soit vers 5 ou 6 heures, le rendormissement étant particulièrement difficile à cette heure.

Les cas d'insomnie étudiés comportaient :
des insomnies éthyliques dans 11 cas
des insomnies névrotiques dans 9 cas
des insomnies occasionnelles dans 6 cas
des insomnies dépressives dans 16 cas
des insomnies neurotoniques dans 11 cas.

Le traitement a consisté en une prise de un comprimé trente minutes avant le moment souhaité pour l'endormissement, avec parfois un comprimé et demi, voire deux comprimés, puis diminution des doses en quelques jours, à un demi ou trois quarts de comprimé : réduction qui a été possible chez la moitié des malades.

Au cours du traitement, une surveillance a été exercée au niveau de la tension artérielle, de la formule sanguine, de la fonction rénale, de la tolérance digestive et cutanée. L'épreuve du placebo a montré que dans huit cas sur 26 seulement l'effet hypnotique du médicament a pu être attribué au moins en partie à un facteur de suggestion. Mais, en trois à cinq jours, le malade s'est rendu compte de la substitution et le comprimé blanc a perdu tout pouvoir hypnogène.

L'analyse de ces 53 observations permet des conclusions : tolérance parfaite, sans signes digestifs ni cutanés ; absence d'effets secondaires sur la tension artérielle, parfois seulement très modérément abaissée, sur la formule sanguine dont les rares changements ont été infimes, la fonction rénale, inchangée. Une seule malade a présenté au début du traitement une agitation psychique anormale, des épreuves fractionnées avec les trois composants du produit ont établi que le sécobarbital seul en était responsable.

Les résultats ont été satisfaisants : endormissement régulièrement obtenu en 15-30 minutes, sommeil relativement profond, les réveils nocturnes étant plus rares ou absents, atténuation sensible de l'onirisme lorsque celui-ci existait auparavant ; réveil normal, sans somnolence et même parfois marqué d'une légère euphorie, attribuable sans doute au procalmadiol. L'effet a persisté, constant, tout au long de la cure et aucune accoutumance n'a été notée.

L'étude effectuée par GUILLOT et GUILLOT dans le service de HUMBERT-DEROMBIES et GARNERET, Hôpital Psychiatrique du Jura à Dôle Saint-Ylie, porte sur 36 malades et quatre témoins ; le choix s'est porté sur les cas de sommeil mauvais ou médiocre résistant aux neuroleptiques ou à d'autres hypnogènes. L'action a été pratiquement indépendante de l'âge du malade - le groupe ne comportant que des adultes.

Sur 36 malades ayant reçu du MI 578, les résultats ont été :

bons dans 25 cas
moyens dans 6 cas
médiocres dans 4 cas
nuls dans un cas, que l'on peut considérer comme extrême et qui avait pu être temporairement amélioré par des doses massives.

La réalité de l'action thérapeutique a été cette fois encore confirmée par une épreuve de "double blind test" à l'aide de placebo substitué au médicament actif.

Une troisième étude a été entreprise dans le service de neuropsychiatrie de l'Hospice de Bicêtre (R. PLUVINAGE) en utilisant cette fois les suppositoires de MI 578 chez des malades de consultation externe et de clientèle privée, au total 50 :

21 hommes
29 femmes

avec une répartition d'âge suivante :

5 malades entre 21 et 30 ans
9 malades entre 31 et 40 ans
10 malades entre 41 et 50 ans
11 malades entre 51 et 60 ans
8 malades entre 61 et 70 ans
7 malades au-dessus de 70 ans

Ces malades présentaient les insomnies les plus diverses, au point de vue symptomatologique comme au point de vue étiologique. Les formes symptomatiques présentaient les anomalies suivantes :

- difficulté de l'endormissement, retardé par une agitation intellectuelle ou psychomotrice, fréquemment teintée d'anxiété ;
- durée anormalement brève du sommeil, avec réveil précoce soit vers 2-3 heures du matin, soit vers 5-6 heures du matin et réendormissement difficile, sinon impossible.

Sur le plan étiologique, les insomnies traitées relevaient des causes les plus diverses, digestives, toxiques (éthyliques), douloureuses, dyspnéiques, neurotoniques. Les malades ont reçu alternativement le médicament sous forme de comprimés et de suppositoires, une demi-heure avant le moment souhaité de l'endormissement, pendant une durée moyenne de 12-15 jours, avec des extrêmes de huit et de dix huit jours.

La surveillance du malade traité a montré la parfaite tolérance du produit et l'absence d'effets secondaires sur la tension artérielle, la formule sanguine, la fonction rénale, la tolérance cutanée et digestive.

La comparaison d'action des comprimés et des suppositoires a montré que la durée d'endormissement est légèrement plus longue, de même que la durée du sommeil, avec l'administration du médicament par voie rectale. Le sommeil s'est établi en trente minutes en moyenne et a persisté pendant six à dix heures ; il s'agit donc d'une action hypnogène un peu plus puissante, à dose égale, que celle obtenue par administration buccale du même produit.

L'étude de RIGOBERT et RANTY a été faite en milieu psychiatrique chez des malades ayant fait des séjours prolongés dans le service, et traités par différentes médications sédatives, hypnotiques ou tranquillisantes n'ayant donné que des résultats médiocres. Il s'agit donc d'une sélection de cas difficiles, trente malades hommes dont les âges se répartissent comme suit :

9 malades entre 60 et 70 ans
9 malades entre 50 et 60 ans
3 malades entre 40 et 50 ans
9 malades entre 30 et 40 ans

atteints d'affections anciennes, généralement chroniques : schizophrénie, délire d'influence, éthylisme chronique, accès maniaques, névroses d'angoisse, états dépressifs et mélancoliques associés à l'oligophrénie, troubles caractériels. La voie buccale a été systématiquement utilisée ; toutefois lorsque la déglutition du comprimé était difficile, ou lorsque la prise per os ne donnait que des résultats tardifs la voie rectale a été employée. Les doses ont varié entre un et deux comprimés, un et deux suppositoires. Dans la majorité des cas - 80 pour 100 - un seul comprimé a suffi à provoquer un endormissement rapide.

La tolérance a été satisfaisante :

- sur le plan nerveux, aucune manifestation n'a été notée, mais au contraire une sensation de détente souvent avant et toujours après le sommeil a été très souvent signalée ;

- sur le plan digestif, on n'a observé ni trouble gastro-intestinal ni anomalies du transit, mais des signes de rectite légère, disparaissant d'ailleurs rapidement à l'arrêt du traitement ;

- sur le plan cardiovasculaire, on n'a noté ni trouble du rythme cardiaque ni modification tensionnelle ;

- sur le plan rénal aucun trouble n'est signalé ;

- sur le plan hématologique, la formule est demeurée inchangée ;

- sur le plan respiratoire, le rythme n'est pas modifié, sauf ralentissement -physiologique- pendant le sommeil il n'y a pas eu d'encombrement ;

- sur le plan général enfin, on constate l'absence de réactions allergiques, rougeur, oedème, prurit.

L'appréciation des résultats doit être faite en fonction de la notion d'une forte proportion, dans le groupe étudié, d'insomnies rebelles aux autres hypnotiques, et ayant bénéficié du MI 578.

- Endormissement : il a eu lieu en quinze minutes dans 40 % des cas, en vingt minutes dans 20 % des cas ; en trente minutes dans 24 % des cas. Le sommeil ne s'est pas produit dans 3 % des cas seulement. En d'autres termes, le sommeil est survenu en moins de trente minutes dans 97 % des cas ;

- durée du sommeil : les formes étiologiques, la diversité des conditions des expériences cliniques, la méthode par laquelle la durée du sommeil a été estimée, expliquent les différences observées ; la moyenne de la durée du sommeil obtenu par MI 578 a été de sept heures avec les variantes suivantes :

dans 30 % des cas, durée de 8 heures
dans 40 % des cas, durée de 7 heures
dans 7 % des cas, durée de 5 heures
dans 13 % des cas, durée de 6 heures

Pour un même sujet la durée du sommeil a été variable dans 10 % des cas. On peut donc dire que 90 % des malades traités ont eu un sommeil d'une durée physiologique, normale pour un adulte.

- qualité du sommeil : cette notion est importante, car, nous l'avons vu plus haut, l'insomnie dont se plaignent certains malades porte davantage sur la qualité que la durée du sommeil. La surveillance clinique et électro-encéphalographique avait montré qu'après un sommeil prolongé, le malade peut se réveiller fatigué, avec la sensation d'avoir peu et mal dormi. Chez les malades expérimentés, RIGOBERT et RANTY ont constaté

un sommeil calme dans 66 % des cas
un sommeil comblé de rêves dans 17 % des cas
un sommeil agité dans 17 % des cas

Autrement dit, dans 83 % des cas traités le sommeil est pratiquement normal, les rêves devant être considérés comme un phénomène physiologique accompagnant le sommeil normal.

- état au réveil. Dans la très grande majorité des cas, les malades se déclarent lucides, dispos :

dans 73 % des cas, réveil normal
dans 27 % des cas, réveil marqué de céphalée

Cette étude a permis de dégager et de préciser les indications du traitement de l'insomnie par le MI 578 :

. les insomnies des sénescents,
. les insomnies des psychopathies et des névropathies
. les insomnies d'ordre émotionnel, insomnie habituelle, insomnie des anxieux et des surmenés, insomnies réactionnelles aux évènements extérieurs, insomnies de dépaysement, voyages, hospitalisations ;
. mais aussi, insomnies liées à des affections primitives, somatiques, digestives, pulmonaires, douloureuses. Dans la présente série en effet, sur 30 malades observés, on compte 20 résultats excellents, 9 résultats moyens, un échec.

L'étude de NAVIAU et RUYFFELAERE, faite à l'Hôpital Psychiatrique de Bailleul, se base sur 29 observations et s'enrichit de vérifications électro-encéphalographiques.

Le groupe étudié comporte 29 femmes entre 30 et 80 ans, réparties dans trois pavillons :

onze dans le pavillon d'entrées
six dans le pavillon des chroniques
douze dans le pavillon des séniles.

Les malades ont été choisies pour cette expérience clinique pour l'insomnie qu'elles présentaient : il s'agit de types étiologiques et cliniques divers, mais ayant en commun l'insuffisance quantitative et qualitative du sommeil. La classification a été faite selon les données de F. LHERMITTE :

- insomnies prédormitionnelles, difficultés d'endormissement ;
- insomnies dormitionnelles, nuit agitée, cauchemars, réveils fréquents,
- insomnies post-dormitionnelles, celles qui occupent la seconde moitié de la nuit.

Ces insomnies sont de quatre catégories étiologiques :

- insomnies réactionnelles à des évènements extérieurs ;
- insomnies de dépaysement,
- insomnies sur fond neurotonique,
- insomnies du vieillard

Les doses ont été uniformes : un comprimé trente minutes avant l'heure du sommeil, le soir.

La tolérance digestive, cutanée, cardiovasculaire, sphinctérienne, a été parfaite.

Les résultats cliniques doivent être estimés en fonction du choix des malades : insomnies rebelles, traitées par l'association de plusieurs médicaments n'ayant souvent assuré que des résultats partiels, ou peu satisfaisants ; influence défavorable, pour le sommeil, des conditions d'hospitalisation.

La posologie optimale d'un comprimé le soir, une demi-heure avant le moment souhaité de l'endormissement, a eu une action rapide, efficace, prolongée, le sommeil ainsi provoqué ayant gardé tous les caractères du sommeil physiologique spontané ; aucun fait d'intolérance n'a été relevé.

Quelques enregistrements électro-encéphalographiques ont été faits chez ces malades :

pendant le sommeil par MI 578, le tracé est superposable au tracé du sommeil physiologique spontané. C'est dire qu'il diffère totalement du tracé obtenu au cours du sommeil provoqué par les hypnotiques classiques, en particulier les barbituriques, qui déprime globalement les tracés sous toutes les dérivations.

Les électroencéphalogrammes ont été enregistrés systématiquement dans une seconde expérience, chez toutes les malades, avant et pendant le traitement par MI 578 : quel que soit l'état du tracé avant la mise en oeuvre du traitement, ce tracé n'a pas été modifié six semaines après le début de l'expérimentation clinique. Autrement dit si le tracé est initialement pathologique, il le demeure, inchangé. Si le tracé initial est normal, il le demeure, inchangé. Avec d'autres hypnotiques, il est possible d'observer des modifications du tracé, la persistance de rythmes rapides notamment, comme si ces produits agissaient dans le sens d'une véritable micro-arcose anti-physiologique, ce qui n'est pas le cas avec MI 578, qui se borne à donner lieu à des tracés superposables à ceux du sommeil physiologique. Cette action concorde bien avec les données cliniques d'un réveil paisible et normal ; il est exceptionnel de noter la somnolence légère, d'ailleurs fugace, qui marque le réveil proche de l'obnubilation après utilisation des barbituriques. On peut donc conclure à l'absence d'influence du produit sur les tracés électro-encéphalographiques, moyen vraiment le plus objectif qui soit d'exprimer le mode d'action d'un hypnotique.

Ces constatations sont de première importance en psychiatrie, et l'on comprend que le MI 578 soit précieux

lorsqu'il s'agit d'assurer un sommeil paisible, normal, à des malades psychiatriques en traitement. Ces avantages ont été également constatés par J.J. PLANCHE au cours d'une étude du MI 578 utilisé chez 40 malades mentaux en tant que complément de la cure psychiatrique : les résultats ont été favorables dans 75 % des cas traités, médiocres dans 25 % des cas traités (ce chiffre englobe également les résultats nuls).

Une indication très intéressante du MI 578 concerne l'anesthésie chirurgicale : la réalisation d'une prémédication hypno-tranquillisante a été appréciée récemment par R.PRUNIER dans une étude clinique portant sur cent cas.

Les suppositoires ont été prescrits le matin de l'intervention 45 minutes avant son début : formule adulte pour les opérés de plus de 16 ans, formule enfant au-dessus de 18 mois, moitié d'un suppositoire enfant pour les nourrissons de douze à dix-huit mois, un tiers au-dessous d'un an.

Les comprimés ont été administrés aux adultes, en prémédication préalable, une heure ou plus avant le suppositoire, cette méthode n'étant pas appliquée aux cas de chirurgie digestive, ni aux éthyliques. On peut prescrire un comprimé ou un suppositoire de MI 578 la veille au soir, afin de renforcer l'imprégnation, et même des doses fractionnées pendant les deux jours qui précèdent l'intervention, celà surtout chez les anxieux.

Cette série de malades comportait :
douze vieillards de plus de 65 ans
26 enfants : trois nourrissons et 23 enfants entre 2 et 14 ans et soixante-deux adultes.

Les interventions pratiquées se répartissent en

48 interventions de chirurgie majeure :
8 interventions gastriques pour ulcère ou cancer
5 interventions sur le grêle
4 interventions coliques, pour maladie diverticulaire ou cancer
5 interventions biliaires
3 splénectomies d'indication sanguine
une pancréatectomie,
trois laryngectomies,
deux curages ganglionnaires,
un bec de lièvre avec réfection palatine,
quatre goïtres colloïdes,
sept ostéosynthèses, quatre du fémur, trois du membre supérieur,
deux mammectomies élargies avec curage,
une éventration abdominale avec hystérectomie,
deux hystérectomies élargies pour cancer,
trois périnéorraphies avec hystéropexie.

52 interventions de moindre importance :
18 appendicectomies
13 hernies,
21 opérations ophtalmologiques, ORL ou encore artériographies sous anesthésie générale.

Les narcoses pratiquées ont été variées :
association barbituriques curare,
anesthésies potentialisées par voie veineuse,
neuroleptanalgésies,
narcoses avec agents volatiles divers, éther, fluothane, pentrane ;
anesthésies associées, loco-ataralgésies,
le choix en étant dicté par l'âge du malade, le terrain pathologique présent, le type d'intervention effectuée.

Effet de la prémédication au MI 578 : ils ont été satisfaisants encore que d'importance variable. Dans trois cas seulement l'action escomptée a fait défaut, chez des adultes assez résistants à l'anesthésie proprement dite. En utilisant une prémédication toujours identique, on peut selon l'action obtenue disposer d'un véritable test de sensibilité à la narcose ultérieure. Etant donné qu'il ne s'agit pas d'un médicament injectable, l'action du produit a été régulière, à savoir : une action psychologique, de tranquillisation, ou d'indifférence, avec tendance au sommeil d'importance variable ; une action de sédation neurovégétative, avec effet de stabilisation préparant à l'induction anesthésique.

L'amplitude de ces deux actions peut se mesurer pour la première par l'ouverture des yeux, la réponse aux questions, la coopération du malade pour passer du brancard à la table d'opération ; pour la seconde, le myosis, l'état de la muqueuse buccale, la tachycardie relative, inférieure à 90, la réaction faible, ou nulle, à la piqûre. Cette double action, surtout lorsque la prémédication se fait par voie

combinée, comprimés per os, suppositoires par voie rectale, a été obtenue dans 70 pour 100 des cas ; dans les autres observations, l'action loin d'être nulle, a porté essentiellement sur la tranquillisation, toujours bonne.

La potentialisation des trois composants de la préparation apparait ici encore dans l'emploi en prémédication, l'effet réalisé par les barbituriques et les neuroleptiques étant bien supérieur à celui obtenu par ces produits utilisés séparément ; l'action neurovégétative surtout est plus accentuée, et la médication vagolytique a été suffisante employée avec l'induction narcotique seulement. La prémédication ainsi réalisée évite la piqûre pré-opératoire, que redoutent les sujets pusillanimes, les enfants.

Chez 26 malades, la prémédication a été réalisée à la fois par le comprimé et par le suppositoire, ce couplage ayant donné des résultats satisfaisants.

Chez les petits enfants, le seul suppositoire a été efficace, en potentialisant la narcose. L'effet de tranquillisation-somnolence suffit à stabiliser le système nerveux du malade, sans avoir besoin de recourir aux drogues très lytiques, parfois mal supportées : morphine et ses nausées, dolosal et ses lipothymies, atropiniques et leurs palpitations. Le MI 578 n'entraîne pas une potentialisation puissante de la narcose, mais favorise certainement l'induction anesthésique assure un effet analgésique dans les suites opératoires, avec plus d'efficacité que les barbituriques simples.

Dans les interventions otorhinolaryngologiques très particulièrement, l'association synergique hypnogène et tranquillisante a donné à J. TROTOUX des résultats qui méritent d'être signalés :

avant anesthésie générale de longue durée, dans 21 cas
avant anesthésie générale brève au chlorure d'éthyle dans 50 cas,

avant anesthésie locale ou soins douloureux sans anesthésie dans 12 cas.

Pour les interventions de longue durée, la posologie a été un suppositoire adulte la veille, avec le matin la prémédication habituelle, dolosal, phénergan, atropine ;

pour les anesthésies au chlorure d'éthyle, au masque, pour amygdalectomie ou adénodectomie, une prémédication adaptée à l'âge de l'enfant et aux circonstances : un suppositoire enfant jusqu'à 4 ans, un demi-suppositoire adulte entre 4 et 10 ans, un suppositoire adulte après 10 ans, celà à 7 heures et demi, l'intervention ayant lieu deux heures plus tard ;

pour les anesthésies locales, les examens pénibles sans anesthésie, on donnera une heure ou deux avant, et selon l'âge un suppositoire adulte ou enfant.

J. TROTOUX a fait porter cette expérience clinique sur 83 malades, et a abouti aux conclusions suivantes :

le MI 578 offre un intérêt certain en O.R.L. Dans 95 pour 100 des cas il a été utilisé comme prémédication d'une amygdalectomie, les petits enfants étant parfaitement

calmes avant l'intervention. L'anesthésie a pu alors être obtenue avec des doses réduites de chlorure d'éthyle. Le retour au lit a été calme, l'endormissement rapide, le sommeil prolongé, ce qui est très appréciable pour un service hospitalier.

Les enfants opérés sans prémédication se sont montrés beaucoup plus agités, plus anxieux à l'arrivée en salle d'opération, beaucoup moins calmes après, exigeant beaucoup plus la présence des infirmières.Le climat créé par ce type de prémédication est beaucoup plus favorable, pour le petit opéré et pour le personnel soignant.

Restent 5 pour 100 des cas dans lesquels l'action a été nulle ou peu nette. Mais même lorsque l'effet est total, il n'atteint pas l'abrutissement, et ne s'oppose pas à une appréciation nuancée des phases de l'anesthésie.

Avant l'anesthésie locale, ou dans les soins doulcureux sans anesthésie, l'action a été très bonne dans 80 pour 100 des cas, les malades étant calmes, détendus, voire même endormis au moment de l'intervention : d'où confort réel pour l'opéré, et facilité de travail pour l'opérateur.

Il est plus difficile d'apprécier la valeur de la préparation en tant qu'élément de la prémédication. Cependant les malades sont toujours arrivés en salle d'opération détendus, sans grande appréhension, nettement reposés par une nuit de bon sommeil. On peut chiffrer à 75 pour 100 la proportion de résultats bons ou très bons.

Ici encore, la tolérance cardiovasculaire, locale et générale a été excellente.

Tout comme dans le cas du traitement des insomnies le sommeil a été obtenu en trente minutes en moyenne, la durée du sommeil a été d'environ neuf heures.
Efficace, bien tolérée, l'association hypnotiques barbituriques et neuroleptique parait donc grandement faciliter les actes de la pratique journalière en otorhinolaryngologie.

En pédiatrie enfin, R. LAPLANE a rapporté son expérience sur trente enfants des deux sexes, hospitalisés pour des affections variées, aiguës ou chroniques, ou des troubles du comportement ; les âges variaient entre treize mois et quinze ans. Le MI 578 a été administré sous forme de suppositoires, à raison de un à trois par 24 heures. La tolérance locale et générale a été bonne. Lorsque la dose a été volontairement élevée, une certaine somnolence a été notée. Les indications et résultats ont été les suivants :

troubles du sommeil, sommeil irrégulier, superficiel, coupé d'insomnies, ou endormissement difficile ; un suppositoire le soir a toujours entraîné un sommeil normal (neuf cas) ;

troubles mineurs du comportement : deux ou trois suppositoires par 24 heures, selon l'âge, ont eu une action sédative, tranquillisante chez des enfants inadaptés au milieu hospitalier, agités, turbulents, opposants, capricieux ou angoissés (13 cas).

troubles plus sévères du comportement : l'effet a été bon en cas d'agitation psychomotrice (deux cas), anxiété intense (deux cas), pithiatisme (deux cas), instabilité (deux cas)

troubles psychiques des épileptiques : une sédation a été obtenue chez trois épileptiques présentant des troubles caractériels ; dans une chorée de Sydenham, l'agitation motrice, l'hyperémotivité, les troubles du sommeil ont été heureusement influencés par le médicament, mais à une dose localement mal tolérée, entraînant une anite. Quatre cas d'algies et prurit ont bénéficié de l'action sédative et antialgique du produit ; un cas d'énurésie n'a pas été influencé.

En résumé, en pédiatrie, la posologie la mieux adoptée semble être de un suppositoire entre 18 mois et 4 ans, deux entre 4 et 10 ans et trois au-delà de 10 ans. Avant 18 mois, mieux vaut s'abstenir. On commencera par une demi-dose qui tâtera la susceptibilité de l'enfant. La diarrhée, les ano-rectites, l'érythème péri-anal sont des contre-indications locales ; les contre-indications générales sont celles des barbituriques et des tranquillisants. L'effet thérapeutique est net dans les troubles du sommeil, insomnies, cauchemars, terreurs nocturnes ; dans certaines manifestations névrotiques, anxiété surtout, dans l'agitation psychomotrice et dans certains troubles du comportement. La tolérance est bonne en respectant la posologie indiquée, après avoir tâté la susceptibilité individuelle.

Nous voudrions enfin attirer l'attention sur une communication récente de la Société de Neuro-Psychiatrie de l'Ouest (25 Décembre 1965 de l'Ouest Médical), communication de R. COULONJOU et L. COULONJOU sur "La toxicomanie au sécobarbital ; l'épilepsie du sevrage". A la suite de cette communication, Messieurs RAMEE, GUILLOU, LALLEMENT et ASSICOT sont intervenus pour rapporter leur expérience "A propos d'un cas d'intoxication barbiturique chronique". Il s'agit d'un malade souffrant d'un état de dépendance vis-à-vis de l'Immenoctal.

L'hospitalisation du malade a permis de suivre l'évolution qui fut émaillée de signes de sevrage (agitation psychomotrice, crises comitiales généralisées au nombre de 3).

Le traitement a visé, d'une part, à corriger le déséquilibre hydroélectrolytique, d'autre part, et c'est le point qui nous intéresse, à remplacer le sécobarbital par du M I 578 (12 comprimés par 24 heures) ; l'addition du M I 578 au traitement a permis de stopper les crises comitiales. Cette constatation rejoint les conclusions électroencéphalographiques de NAVIAU et RUYFFELAERE : la présence de méprobamate avec les barbituriques permet de normaliser les tracés. Progressivement, les auteurs ont pu diminuer les doses de barbituriques en augmentant celles de méprobamate. Le M I 578 se révèle donc un produit très intéressant dans le sevrage des malades toxicomaniaques du sécobarbital.

V. CONCLUSION

I. Les difficultés rencontrées dans le traitement des insomnies proviennent de facteurs multiples :

- diversité clinique des insomnies, exceptionnellement globales, plus souvent précoces, par retard de l'endormissement, ou occupant le milieu de la nuit, ou encore le petit matin, avec réveil prématuré.

- diversité étiologique aussi : même essentielles, les insomnies relèvent souvent d'un terrain névropathique plus ou moins latent ; certaines insomnies ont une cause précise, douleur, gêne, malaise ; d'autres enfin, sont psychopathiques, avec agitation intellectuelle, rêves excessifs, cauchemars, agitation psychomotrice. Mais, quelle que soit la nature de l'insomnie, une note d'anxiété y est présente.

II. Il ne suffit donc pas d'administrer à l'insomniaque un hypnogène qui va assurer le sommeil avec une durée satisfaisante ; la notion de qualité est au moins aussi importante. Les tracés E E G montrent que bien des hypnotiques perturbent les activités structurales sans rejoindre le type propre au sommeil physiologique.

III. C'est pourquoi il était intéressant de mettre à la disposition du clinicien, du pédiatre, du psychiatre, du chirurgien et de l'anesthésiste une association de trois composants potentialisant leurs effets propres, assurant une action régulière en requérant des doses moindres :

- un barbiturique d'action rapide et brève, assurant l'induction du sommeil : le sécobarbital ;
- un barbiturique d'effet plus prolongé, qui prend la relève du sécobarbital : l'amobarbital ;
- un tranquillisant qui facilite et potentialise l'action hypnogène des deux barbituriques et lève la touche d'anxiété: le méprobamate.

IV. En comprimés, par voie buccale, en suppositoires, par voie rectale, l'association M I 578 assure l'endormissement en trente minutes au plus, un sommeil très proche du sommeil physiologique, d'une durée de sept à huit heures, un réveil dispos ; la tolérance est bonne, les effets secondaires, nuls.

V. Les indications de l'association relèvent de la présence de l'insomnie dans des états fort divers : petits surmenés, anxieux, agités ; malades nettement psychiatriques, mais aussi en tant que prémédication, avant l'anesthésie générale pour interventions majeures, avant l'anesthésie de brève durée ou locale, enfin pour les examens et soins douloureux sans anesthésie. Les sujets pusillanimes, les petits enfants bénéficient tout particulièrement de cette prémédication qui lève l'angoisse, supprime l'agitation et ainsi facilite le travail de l'opérateur et du personnel soignant. Enfin, on a remarqué que pour une qualité d'anesthésie égale, les doses d'anesthésiques pouvaient être nettement réduites lorsque la prémédication avait comporté l'association M I 578.

e Président de thèse :

sseur GILBERT DREYFUS

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu le Recteur de l'Académie :

VI. BIBLIOGRAPHIE

BERTOYE P. — Sur l'emploi chez le nourrisson des médicaments dits tranquillisants ; le méprobamate
Lyon Méd. 2 mars 1958 6 pp

BONDUELLE M.
DELAHOUSSE J. — Thérapeutique de l'insomnie
Revue du Praticien 1959 IX pages 3585-3601

BONDUELLE M.
BUGE A.
HAMBURGER J.
LHERMITTE F.
PEQUIGNOT H. — Que peut-on contre l'insomnie ?
Presse Méd. 30 nov.1963 LXXI pages 2453-2455

BORRUS J.C. — Study of the effect of miltown on psychiatric states
Journ.Am. Med.Assoc. 30 avril 1955 CLVII pages 1596-1598

BRAZIER M.
FINESINGER J.E. — Action des barbituriques sur le cortex cérébral. Recherches électro-encéphalographiques
Arch. Neurol. Psych. Janv.1945 LIII pages 51-58

CHAUPIN M. — Le méprobamate dans le traitement des névroses et des psychoses
Thèse de Marseille 1956

COLLOMB H.
MILETTO G. — La place du méprobamate dans la thérapeutique neuropsychiatrique
Presse Méd. 28 sept.1957 LXV pages 1550-1552
Revue Prat. 11 Avril 1956 VI page 1200

DELAS R.
ROUX G.
ROUFFIAC R.
ECALL R. — Effet comparé du pentobarbital, de l'amobarbital et du secobarbital sur l'élimination de la bromosulfonaphtaléine
C.R. Soc. Biol. 1961 CLV pages 670-672

DEMENT W.
KLEITMAN N. — Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye-movements, body motility and dreaming
Neurophysiol. 1957 IX pages 673-690

EY H.
FAURE J.
LAIRY G.C.
Action du Largactil sur l'EEG des malades mentaux chroniques comparée à l'action des barbituriques
Encéphale 1956 XLV pages 543-552

FAVIER M.
JUILLET P.
BERNOT J.
LAPIERRE Melle
Le méprobamate dans la thérapeutique des états neuropathiques
Soc.Neuropsych.Rég.Lyonn. 31 Mars 1957

FISCHGOLD H.
SCHWARTZ B.A.
GUILBAUD G.
GEIER S.
Sommeil et insomnies
Journées Méd.Franç.et Communauté Nancy 1962
Livre des Rapports pages 127-144

FISCHGOLD H.
SCHWARTZ B.
GUILBAUD G.
Apports de l'électro-encéphalographie à l'étude de l'insomnie
Vie Méd. sept 1963 XLIV pages 1279-1298

FOLLIN S.
SIGG B.
PIVET S.
GIRARD C.
Essais d'une nouvelle drogue tranquillisante le méprobamate
Ann.Méd.Psych.1956 1 pages 825-830

FRUMAN F.R.
AGNEW H.W.
WILLIAMS R.L.
An électroencephalographic study of the effect of meprobamate on human sleep
Clin.Pharm.Therap. 1965 VI pages 172-176

FROMMEL E.
FLEURY C.
De la potentialisation de l'effet dormitif des barbituriques par le méprobamate
Helvet.Physiol.Acta 1957 XV pages 426-430

GAILLARD J.
Psychoprophylaxie des opérés
Presse Méd. 13 oct.1956 LXIV pages 1663-1665

GAULTIER M.
BOURDON
FOURNIER E.
GERVAIS P.
FEGE
Dosages des barbituriques en toxicologie clinique
Revue Lyonn. Méd. Mars 1962 pages 435-443

GOLDLEWSKI S.
DRY J.
Analyse séméiologique des insomnies
Vie Méd. Sept. 1963 XLIV pages 1237-1244

HALPERN B.N.
MEYER J.
Potentialisation des effets hypnotiques d'un barbiturique (Secobarbital) par le carbamate de méthyl-3 pentyne-3 01-3 (C.M.P.)
C.R. Soc. Biol. 22 mars 1958

HELD R.
SCHWARTZ B.
FISCHGOLD H.
Fausse insomnie
Presse Méd. 24 Janv.1959 LXVII pages 141-143

HORMIA A.
Actions comparées et combinées du méprobamate et de la chlorpromazine
Ann. Méd. Int. Fenniae fasc.1 1958

JOUVET M.
MICHEL F.
COURJON J.
Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique
C.R. Soc. Biol. 1959 CLIII pages 1024-1028

JOUVET M.
MICHEL F.
MOUNIER D.
Analyse électro-encéphalographique comparée du sommeil physiologique chez le chat et chez l'homme
Revue Neurol. 1960 CIII pages 189-205

LAFOND B.
Contribution à l'étude de la physiopathologie et du traitement des troubles du sommeil. A propos du Ro 4-5360
Thèse de Bordeaux 1965

MAILLARD J.M.
Pharmacologie du sommeil
Praxis 1963 LII pages 1088-1087

NARANJO P.
Effets secondaires et structure chimique des tranquillisants
Médecine et Hygiène, Genève 17 oct.1962 XX pages 783-789

PAYNE R.W.
SORENSON E.
SMALLEY T.
BRANDT E.
Diazepan, meprobamate and placebo in musculoske letal disorders
Journ.Am.Med.Assoc. 20 Avril 1964 CLXXXVIII pages 229-232

PERLSTEIN M.E.
Use of meprobamate (miltown) in convulsive and related disorders
Journ.Am. Med.Assoc. 14 juillet 1956 CLXI pages 1040-1044

RACAMIER P.C.
BLANCHARD M.
FAUCRET M.
Le méprobamate en thérapeutique psychiatrique. Essais préliminaires
Annales Méd. Psych. Janv. 1957, n° 1

RAMEE
GUILLON
LALLEMENT
ASSICOT
A propos d'un cas d'intoxication barbiturique chronique (thérapeutique de désintoxication)
Ouest Méd. 25 Déc. 1965 pages 1184-1185

RAVINA A. Une nouvelle médication de l'anxiété et des psychoses
Presse Méd. 21 Sept. 1955 LXIII page 1233

RICKELS K.
CLARK T.W.
EWING J.H.
KLINGENSMITH W.C.
MORRIS H.M.
SMOCK C.D. Evaluation of tranquilizing drugs in medical outpatients. Meprobamate, prochlorperazine, amobarbital sodium, and placebo
Journ.Am.Med.Assoc. 21 Nov.1959 CLXXI pages 1649-1656

ROSSI G.V.
CAVNER H.
HARRISSON J.W.E. The effect of reserpine and meprobamate on gastric acid secretion
Journ.Am.Pharm.Assoc. Août 1957 XLVI pages 455-458

ROSSI G.V. Synergism with special reference to central nervous system depressants
Journ.of Pharm.Sciences Sept.1963 LII pages 819-832

SCHWARTZ B.A.
GUILBAUD G.
FISCHGOLD H. Etudes électro-encéphalographiques sur le sommeil de la nuit. I. L'insomnie chronique
Presse Méd. 15 Juin 1963 LXXI pages 1474-1476

SELLING S.S. Clinical study of a new tranquilizing drug
Journ.Am.Med.Assoc. 30 Avril 1955 CLVII pages 1594-1596

TCHOUDNOVA I.M. Effet du mebubarbiturate, de l'amobarbital et du barbital sur le diamètre des vaisseaux
Farmakol.Toksikol.1961 XXIV pages 425-427

TRUHAUT R.
YONGER J. Recherches sur le dosage des barbituriques dans les milieux biologiques riches en lipides
Revue Lyonn.Méd.Mars 1962 pages 417-421

TABLE DES MATIERES

Pages

I. Introduction 1

II. Sommeil normal et insomnies 5

III. Etude pharmacologique 14

A. des composantes du produit

1. Amobarbital 14
2. Sécobarbital 16
3. Probamate 17

B. du produit composé 19

IV. Etude thérapeutique 27

A. Principes 27
B. Mode d'administration et posologie .. 31
C. Indications et résultats 33

V. Conclusions 53

VI. Bibliographie 55